

**DIE WERTIGKEIT DER SKELETTSZINTIGRAPHIE IM
RAHMEN DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN
ZUR BESTIMMUNG DES AUSBREITUNGSSTADIUMS
VON MORBUS HODGKIN**

JUDITH NIEDERMAIER

1986

Aus der III. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Wilmanns

DIE WERTIGKEIT DER SKELETTSZINTIGRAPHIE
IM RAHMEN DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN
ZUR BESTIMMUNG DES AUSBREITUNGSSTADIUMS
VON MORBUS HODGKIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Judith Niedermaier
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. D. Huhn
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Wilmanns
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	03.06.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Vorbemerkung und Abkürzungen	1
2.1	Einleitung	2
2.2	Abkürzungen	3
3.1	MEINEN ELTERN	4
3.2	in Dankbarkeit	5
3.3	gewidmet	6
4.1	Einleitung	7
4.2	Einleitung	8
4.3	Einleitung	9
4.4	Einleitung	10
4.5	Einleitung	11
4.6	Einleitung	12
4.7	Einleitung	13
4.8	Einleitung	14
4.9	Einleitung	15
4.10	Einleitung	16
4.11	Einleitung	17
4.12	Einleitung	18
4.13	Einleitung	19
4.14	Einleitung	20
4.15	Einleitung	21
4.16	Einleitung	22
4.17	Einleitung	23
4.18	Einleitung	24
4.19	Einleitung	25
4.20	Einleitung	26
4.21	Einleitung	27
4.22	Einleitung	28
4.23	Einleitung	29
4.24	Einleitung	30
4.25	Einleitung	31
4.26	Einleitung	32
4.27	Einleitung	33
4.28	Einleitung	34
4.29	Einleitung	35
4.30	Einleitung	36
4.31	Einleitung	37
4.32	Einleitung	38
4.33	Einleitung	39
4.34	Einleitung	40
4.35	Einleitung	41
4.36	Einleitung	42
4.37	Einleitung	43
4.38	Einleitung	44
4.39	Einleitung	45
4.40	Einleitung	46
4.41	Einleitung	47
4.42	Einleitung	48
4.43	Einleitung	49
4.44	Einleitung	50
4.45	Einleitung	51
4.46	Einleitung	52
4.47	Einleitung	53
4.48	Einleitung	54
4.49	Einleitung	55
4.50	Einleitung	56
4.51	Einleitung	57
4.52	Einleitung	58
4.53	Einleitung	59
4.54	Einleitung	60
4.55	Einleitung	61
4.56	Einleitung	62
4.57	Einleitung	63
4.58	Einleitung	64
4.59	Einleitung	65
4.60	Einleitung	66
4.61	Einleitung	67
4.62	Einleitung	68
4.63	Einleitung	69
4.64	Einleitung	70
4.65	Einleitung	71
4.66	Einleitung	72
4.67	Einleitung	73
4.68	Einleitung	74
4.69	Einleitung	75
4.70	Einleitung	76
4.71	Einleitung	77
4.72	Einleitung	78
4.73	Einleitung	79
4.74	Einleitung	80
4.75	Einleitung	81
4.76	Einleitung	82
4.77	Einleitung	83
4.78	Einleitung	84
4.79	Einleitung	85
4.80	Einleitung	86
4.81	Einleitung	87
4.82	Einleitung	88
4.83	Einleitung	89
4.84	Einleitung	90
4.85	Einleitung	91
4.86	Einleitung	92
4.87	Einleitung	93
4.88	Einleitung	94
4.89	Einleitung	95
4.90	Einleitung	96
4.91	Einleitung	97
4.92	Einleitung	98
4.93	Einleitung	99
4.94	Einleitung	100

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. Einführung und Grundlagen	1
1.1 Klinisches Bild von Morbus Hodgkin	1
1.2 Untersuchungen zur Bestimmung des Ausbreitungsstadiums	4
1.3 Skelettszintigraphie	4
1.4 Zielsetzung	5
2. Patientengut	6
3. Methodik	7
4. Ergebnisse	11
4.1 Durchgeführte Skelettszintigraphien	20
4.2 Überprüfung des Patientenguts	20
4.2.1 Alter	20
4.2.2 Geschlechtsverteilung	21
4.2.3 Histologie	22
4.2.4 Stadium und Allgemeinsymptomatik	22
4.3 Ergebnis Skelettszintigramm	24
4.4 Kasuistik	25
4.5 Zusammenfassung der Befunde aus 4.4.1 bis 4.4.5	29
4.5.1 Diagnostik des Skelettbefalls	29
4.5.2 Alter	30
4.5.3 Geschlecht	30
4.5.4 Histologie	30
4.5.5 Stadium	30
4.5.6 Allgemeinsymptomatik	31
4.5.7 Lokalisation der Knochenmanifestationen	31

	Seite
5. Diskussion	32
5.1 Patientengut	32
5.2 Skelettszintigraphie	32
5.3 Patienten mit initialem Skelett- befall	33
6. Zusammenfassung	37
7. Literaturverzeichnis	38

1. EINFÜHRUNG UND GRUNDLAGEN

1.1 Klinisches Bild des Morbus Hodgkin:

Morbus Hodgkin, auch Lymphogranulomatose genannt, ist eine Erkrankung, die primär lymphatische Gewebe befällt (16,19). Extralymphatische Gewebe werden meist sekundär im weiteren Verlauf betroffen (16).

Zu wichtigen Allgemeinerscheinungen bei Morbus Hodgkin gehören: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust; Müdigkeit; Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Lymphopenie, beschleunigte Blutsenkung, kutane Anergie.

Durch die Buchstaben "A" oder "B" jedoch wird in jedem Stadium das Fehlen oder Vorhandensein ausschließlich folgender Allgemeinsymptomatik ausgedrückt: Nachtschweiß, sonst nicht erklärbares Fieber über 38⁰C, und (oder) Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den vorausgegangenen 6 Monaten (19,20).

Die Histologie bei Morbus Hodgkin ist für Prognose und Ausbreitungsmuster der Erkrankung von Bedeutung (18,20). Unterschieden werden gemäß der 1966 in Rye modifizierte Klassifizierung von Lukes/Butler 4 Subtypen: Lymphozytenreich, nodulär sklerosierend, Mischtyp und lymphozytenarm. Die Zugehörigkeit der "epitheloidzelligen Lymphogranulomatose" zum Morbus Hodgkin ist umstritten (19).

Die Ausdehnung der Erkrankung wird durch vier Stadien nach Ann Arbor beschrieben (7) (siehe Tabelle 1). Während im Stadium I eine einzige Lymphknotenregion befallen ist, bedeutet Stadium IV den diffusen oder disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe (7). Extralymphatische Organbeteiligung ist aber nicht immer mit disseminiertem Befall und somit dem Stadium IV gleichzusetzen (14,24,28,35).

Tabelle 1:

ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION (7)

Stadium

- | | |
|--------|---|
| I | Befall einer einzelnen Lymphknotenregion |
| I E | Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Gewebes |
| II | Befall von zwei oder mehr LK-Regionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells |
| II E | Lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs/Gewebes und von einer oder mehreren LK-Regionen auf der gleichen Zwerchfellseite |
| II S | Gleichzeitiger Milz-Befall |
| III | Befall von LK-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells |
| III E | Gleichzeitig lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs/Gewebes |
| III S | Gleichzeitiger Milz-Befall |
| III SE | Gleichzeitiger Befall von Milz und lokalisierten extralymphatischen Organen/Geweben |
| IV | Diffuser bzw. disseminierter Befall von mindestens einem extralymphatischen Organ oder Gewebe mit oder ohne gleichzeitigem LK-Befall |

Sie kann auch Ausdruck einer lokalen Ausbreitung per continuitatem, von lymphatischem Gewebe aus, sein (12, 14, 18, 24, 28, 35).

Wird in diesem Fall die betreffende Region in die Strahlentherapie miteinbezogen, verschlechtert sich die Prognose der Erkrankung nicht erheblich (7, 24, 28). Lokalisierter Organbefall wird deshalb mit dem zusätzlichen Buchstaben "E" zum jeweiligen Stadium bezeichnet (18).

In Bezug auf das Skelettsystem muß der Knochenmarksbefall vom Knochenbefall (= Skelettbefall) abgegrenzt werden.

Per definitionem ist ein Knochenmarksbefall nur bioptisch und nicht szintigraphisch oder röntgenologisch zu sichern. Ein positiver bioptischer Befund aus einer röntgenologisch und szintigraphisch unauffälligen Region hat die Einstufung in das klinische Stadium IV zur Folge und gilt als Nachweis für disseminierte Organbeteiligung.

Dagegen wird ein Skelettbefall röntgenologisch und szintigraphisch nachgewiesen. Er kann durch die direkte Ausbreitung von befallenen benachbarten Lymphknoten auf Periost und Kortikalis des Knochens erfolgen und entspricht damit einem "E"- Stadium (1, 4, 12, 28). Ist das Knochenmark zuerst befallen, werden sowohl eine Ausbreitung aufgrund der gemeinsamen Blutversorgung von Knochenmark und Knochen (5, 12, 34, 36) diskutiert, als auch die direkte Infiltration, d.h. die Krankheit kann sich im Knochenmark tumorartig ausdehnen und zur lokalen Zerstörung der knöchernen Strukturen führen (1, 12).

Dieser sekundäre Befall des Skeletts wird dann ebenfalls szintigraphisch und (oder) röntgenologisch nachweisbar.

Die Knochenmanifestationen können aus osteolytischen, osteoplastischen oder gemischt osteolytisch-osteoplastischen Herden bestehen (1, 4, 13, 14, 15, 25).

1.2 Untersuchungen zur Bestimmung des Ausbreitungsstadiums (= Staging-Untersuchungen)

Klinisches Ausbreitungsstadium (18,20) und histologischer Typ bestimmen wesentlich den individuellen Krankheitsverlauf und die optimale Therapie. Dafür ist ein exaktes initiales Staging Voraussetzung (18,20,32).

Die Staging-Untersuchungen werden üblicherweise folgendermaßen durchgeführt:

An die Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung schließen sich Labor- und Röntgenuntersuchungen an. Fraglich pathologische Röntgenbefunde werden durch entsprechende Tomogramme ergänzt. Seit 1977 ersetzt die Computer-Tomographie weitgehend Lymphographie, i. v. Pyelographie, sowie Milz- und Leberszintigraphie, die nur noch bei fraglichen CT-Befunden durchgeführt werden. Dann folgen - wenn sich daraus Konsequenzen für Stadieneinteilung und Therapie ergeben können und wenn keine Gegenanzeigen bestehen - invasivere Maßnahmen wie Knochenmarksbiopsie, Leberbiopsie und zuletzt Laparotomie. Vor allem bei der explorativen Laparotomie muß die Indikationsstellung in Anbetracht der möglichen Nachteile für den Patienten genau überprüft werden (20).

1.3 Skelettszintigraphie

Als Bestandteil der Erstdiagnostik wird in der Literatur zunehmend die Skelettszintigraphie gefordert, die sich als zwar unspezifische, aber selten falsch negative Suchmethode für den Knochenbefall bewährt hat (12,32).

Heute werden zur szintigraphischen Darstellung des Skeletts fast ausschließlich die knochenaffinen ^{99m}Tc markierten Phosphate und Phosphonate eingesetzt.

Die mittlere Applikationsaktivität beträgt 12 000 μ Ci, die Energiedosis an Ovarien 160 mrd, an Testes 120 mrd und am roten Knochenmark 420 mrd (22).

Die Anreicherung der knochenaffinen Substanzen ist abhängig vom regionalen Blutfluß, der Kapillarpermeabilität, der regionalen Kollagen- bzw. Osteoidmenge und der Größe der Knochenoberfläche.

Ein positives Skelettszintigramm ist unspezifisch und kann anzeigen: Vermehrte Knochenneubildung, verminderte Mineralisation, vergrößerte Knochenoberfläche und vergrößerten Ca- Pool (6,23).

Ein positiver Befund bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin sollte zum Ausschluß etwa einer degenerativen Veränderung, Fraktur, Osteomyelitis etc. röntgenologisch oder bioptisch weiter abgeklärt werden.

1.4 Zielsetzung:

In dieser retrospektiven Studie wurde anhand der protokollierten Daten unseres Patientenguts festgestellt, wie häufig das Skelett zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befallen war, und welche Dienste die Skelettszintigraphie bei dieser Fragestellung zu leisten vermochte. Zudem werden klinische Aspekte unserer Patienten mit Skelettbeteiligung mit Aussagen der Literatur verglichen.

2. P A T I E N T E N G U T :

Das Patientengut besteht aus 104 Patienten der III. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München und 71 Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der I. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien für die Studie ausgewählt:

1. Sie mußten im Zeitraum von 1.1.1977 bis 31.12.1982 in obengenannten Abteilungen erstdiagnostiziert worden sein.
2. Die Diagnose Morbus Hodgkin mußte histologisch gesichert sein.
3. Vor den Staging-Untersuchungen durfte noch nicht mit der Therapie begonnen worden sein.

Die Erstdiagnostik zur Stadieneinteilung entsprach in beiden Kliniken dem unter 1.2 geschilderten Procedere. An Laborbefunden wurden erhoben:

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Elektrophorese, Differentialblutbild, alkalische Serumphosphatase, Elektrolyte, Kreatinin und Leberwerte.

Auch wenn keine klinischen Beschwerden bestanden, wurde in der Regel eine Skelettszintigraphie durchgeführt, sie wurde aber nicht unbedingt gefordert.

Anders als im Klinikum Großhadern war im Klinikum rechts der Isar die Gallium-Ganzkörperszintigraphie routinemäßiger Bestandteil der Erstdiagnostik.

In beiden Kliniken wurden den Patienten aufgrund der Staging-Untersuchungen die Stadien I bis IV gemäß der Ann Arbor-Klassifikation zugeordnet. Vorhandene oder fehlende Allgemeinsymptomatik wurde mit "B" oder "A" gekennzeichnet. Die histologische Einteilung erfolgte nach den Vorschlägen der Konferenz von Rye (19).

3. M E T H O D I K

In der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern waren auf einem Erhebungsbogen (Abb. 1) wichtige Daten jedes Patienten dokumentiert. Von den Angaben waren für diese Arbeit von Interesse: Alter und Geschlecht; Zeitpunkt der Diagnosestellung; Histologie; tumorspezifische Diagnostik, hier: Röntgen Skelett, Szinti Skelett, Histologie Knochenmark; Stadieneinteilung; Allgemeinsymptomatik; Organbefall, hier: Skelett und Knochenmark; Lymphknotenbefall; Laborwerte.

Lag laut Erhebungsbogen ein Skelettbefall vor, oder war das Skelettszintigramm pathologisch, wurden die Krankenakten des betreffenden Patienten durchgesehen.

Im Klinikum rechts der Isar konnten anhand der registrierten nuklearmedizinischen Untersuchungen sämtliche Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der I. Medizinischen Klinik mit Morbus Hodgkin von 1.1.1977 bis 31.12.1982 ermittelt werden. Es wurden dieselben Daten wie bei den Patienten des Klinikums Großhadern festgehalten.

Die Skelettszintigramme wurden von zwei Ärzten der nuklearmedizinischen Abteilungen ausgewertet.

Der Beurteilung, ob bei pathologischen Skelettszintigrammen ein Skelettbefall vorlag, wurden folgende Richtlinien zugrundegelegt:

1. Als g e s i c h e r t e r Skelettbefall wurde aufgefaßt, wenn der verdächtige Herd im Skelettszintigramm durch Biopsie, Röntgen oder CT bestätigt wurde.

Ersterhebung Malignes Lymphom

1988

Tag: Monat: Jahr:		Patient:	Klinik:
Geb.-Datum:		☐ männlich ☐ weiblich	Klinikspez. Feld:
EINWEISUNG			
☐ zur Primärtherapie oder Diagnose im Hause gestellt ☐ zur Zusatzbehandlung, auswärts anbehandelt (Daten der Ersterhebung retrospektiv erhoben) ☐ wegen Rezidiv, Primärtherapie auswärts (Daten der Ersterhebung retrospektiv erhoben)			
ZEITANGABEN			
Wann wurde erstmals die Diagnose gestellt Monat: Jahr:			
Wann trat Erstsymptomatik auf Monat: Jahr:			
ERSTSYMPTOMATIK			
☐ Schmerzen ☐ Tastbare Tumoren ☐ Juckreiz ☐ Hauterscheinungen ☐ Luftnot, Husten ☐ Infekte ☐ Abdom. Beschwerden ☐ Ikterus ☐ Anämie-Symptome ☐ Blutungen ☐ Zufallsbefund ☐ Sonst.:			
HISTOLOGIE			
Biopsiertes Organ/biopsierter LK:			
☐ Morbus Hodgkin ☐ morphozytenreich ☐ Morbus Hodgkin o. n. A. ☐ nodulär sklerosierend ☐ lymphozytenarm			
Nicht-Hodgkin-Lymphom, niedrige Malignität ☐ chronisch-lymphat. Leukämie ☐ immunozytisches Lymphom ☐ zentrozytisches Lymphom ☐ zentrob./zentrozyt. Lymphom ☐ Mycosis fungoides ☐ Sézary-Syndrom ☐ Haarzell-Leukämie ☐ nicht einzuordnen			
Nicht-Hodgkin-Lymphom, hohe Malignität ☐ lymphoblastisch, Burkitt ☐ lymphoblastisch, convoluted ☐ lymphoblastisch o. n. A. ☐ immunoblastisches Sarkom ☐ zentroblastisches Sarkom ☐ nicht einzuordnen			
Sonderformen ☐ maligne Histiozytose ☐ Histiozytose X o. n. A. ☐ malignes Lymphom o. n. A. ☐ Sonstiges:			
TUMORSPEZIFISCHE DIAGNOSTIK			
☐ Röntgen Lunge ☐ Röntgen Magen-Darm ☐ Röntgen Skelett ☐ Lymphographie ☐ CT Abdomen ☐ CT ZNS ☐ Röntgen: ☐ Szinti. Leber ☐ Szinti. Milz ☐ Szinti. Skelett ☐ Szinti. ☐ Histol. KM ☐ Histol. LK ☐ Histol. Leber ☐ Histol. ☐ Zytol. Blut ☐ Zytol. KM ☐ Zytol. LK ☐ Zytol. Pleura ☐ Zytol. Liquor ☐ Zytol. ☐ Explorative Laparotomie ☐ Sonst.:			

STADIENEINTEILUNG	ANN ARBOR (Enw. Lymphom)	RAI (CLL)	WOLLNER (NHL-Pad.)	ORGANBEFALL	LYMPHKNOTENBEFALL
☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ A ☐ B	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ A ☐ B	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ lymphat. ☐ Befall ☐ extralymph. ☐ Befall ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV Primärtumor:	☐ Haut ☐ Knochenmark ☐ Skelett ☐ leukämisch ☐ ZNS, Liquor ☐ Leber ☐ Lunge, Pleura ☐ Magen, intest. ☐ Niere ☐ Primärtumor:	 Waldeyer hochzervikal Halsschilddrüse submandibulär infraclaviculär mediastinal axillär Lungenhilus ziliakal Milzhilus Leberhilus paracaval iliacal inguinal Milz cm Rb Sonstige Größter LK: cm (Pfeil)
Allgemeinzustand vor Therapie (siehe Rückseite) ☐ ja ☐ nein					
Zweitmalignom ☐ ja ☐ nein					
Laborwerte Hb: _____ Reti: _____ Thrombo: _____ Leuko: _____ % "Blasten": _____ % Lympho: _____ BSG: _____					
Gepl. Primärtherapie: ☐ Keine Therapie geplant. ☐ Bestrahlung ☐ Zytostatika (Kortikoide)					
Nächster Kontrolltermin i. Hause: _____ Weiterbehandlung durch: _____					
Terminkalender-Nr. KV-Nr. des Hausarztes _____					
Todesdatum Todesursache: ☐ tumorabhängig ☐ tumorunabhängig ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln ☐ Obduktion: ☐ ja ☐ nein					
Station _____ Datum _____ Unterschrift des Arztes _____					

Tumorzentrum München Maastricht 11 8000 München 2 Telefon 51 60 22 38 Bogen 010 - Version 3/82

2. Als f r a g l i c h e r Befall wurde gewertet, wenn eine Veränderung röntgenologisch oder bioptisch nicht zu sichern war.

3. Als n e g a t i v e r Skelettbefall wurde gewertet, wenn das Skelettszintigramm zwar lokale Anreicherungen zeigte, folgende Befunde aber gegen den Befall sprachen:

eindeutige Anamnese (z.B. alte Fraktur, Beckenkammbiopsie zur Stadieneinteilung); negativer Befund röntgenologisch und/oder histologisch u n d Folgeszintigramm negativ ohne Therapie oder bei Therapieresistenz.

Bei gesichertem oder fraglichem Skelettbefall wurden nachstehende Befunde zusätzlich festgehalten:

- Lokalisation der Anreicherung des Skelettszintigramms
- Ergebnis Röntgen Skelett
- Histologie des verdächtigen Herdes
- subjektive Symptomatik
- Therapie
- alkalische Serumphosphatase
- CT-Abdomen

4. ER G E B N I S S E :

Aus praktischen Gründen wurden die 175 Patienten des Klinikums Großhadern und des Klinikums rechts der Isar nicht getrennt ausgewertet.

In Tabelle 2 sind biologische Daten, Stadium, Histologie und Angaben über Skelettszintigramme aller Patienten bei Erstdiagnostik aufgeführt. Wurde ein Knochenszintigramm durchgeführt, ist angegeben, ob es pathologisch oder normal war.

Tab. 2:

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
1	m	29	I A	MT		+	
2	m	30	I A	NS		+	
3	m	22	I A	LR	+		
4	m	34	I A	LR		+	
5	m	36	I A	MT		+	
6	m	17	I A	LR	+		

Abkürzungen: Geschl. = Geschlecht
 Hist. = Histologie
 Ø = nicht durchgeführt
 m = männlich
 w = weiblich
 LR = Lymphozytenreich
 NS = Nodulär Sklerosierend
 MT = Mischtyp
 LA = Lymphozytenarm
 atyp. Lg = atypische Lymphogranulomatose
 o.n.A. = ohne nähere Angaben
 EZ = Epitheloidzellig

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
7	m	49	I A	LR	+		
8	m	16	I A	NS		+	
9	m	22	I A	EZ	+		
10	m	17	I A	MT		+	
11	m	42	I A	LR		+	
12	m	38	I A	MT		+	
13	m	48	I A	NS		+	
14	m	30	I A E	LR		+	
15	m	50	I A S	LA	+		
16	w	69	I A	MT		+	
17	w	76	I A	EZ	+		
18	w	27	I A	NS	+		
19	w	27	I A	NS	+		
20	w	28	I A E	NS		+	
21	m	73	I B	o.n.A.	+		
22	m	68	I B	MT	+		
23	w	19	I B	LR	+		
24	w	37	I B	MT		+	
25	w	26	I B E	NS		+	
26	w	22	I B E	NS			+
27	w	25	I B E	NS		+	
28	w	41	I B E S	MT	+		
29	m	47	I	MT	+		
30	m	46	I	MT	+		
31	m	47	I E	NS	+		

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
32	m	32	I	o.n.A.		+	
33	m	36	I	LR		+	
34	m	67	II A	MT		+	
35	m	27	II A	MT	+		
36	m	18	II A	NS		+	
37	m	20	II A	MT	+		
38	m	73	II A	MT		+	
39	m	20	II A	LR	+		
40	m	16	II A	MT		+	
41	m	67	II A	MT		+	
42	m	22	II A	MT		+	
43	m	28	II A	MT	+		
44	m	23	II A	NS	+		
45	m	45	II A	NS		+	
46	m	70	II A	LA	+		
47	m	38	II A	NS		+	
48	m	21	II A	MT		+	
49	m	55	II A	NS	+		
50	m	22	II A	NS		+	
51	m	19	II A	NS		+	
52	m	47	II A	MT		+	
53	m	59	II A	NS		+	
54	m	57	II A	MT		+	
55	m	41	II A	LR		+	
56	m	23	II A	LR		+	

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
57	m	47	II A	NS	+		
58	m	45	II A	MT		+	
59	m	34	II A S	LR		+	
60	m	28	II A S	MT	+		
61	w	37	II A	NS		+	
62	w	25	II A	NS	+		
63	w	24	II A	MT		+	
64	w	39	II A	NS	+		
65	w	30	II A	MT	+		
66	w	68	II A	LR	+		
67	w	47	II A	NS		+	
68	w	24	II A	NS		+	
69	w	41	II A	NS		+	
70	w	25	II A	MT		+	
71	w	18	II A	NS	+		
72	w	19	II A	NS		+	
73	w	61	II A	MT	+		
74	w	37	II A	NS	+		
75	w	33	II A	NS		+	
76	w	32	II A	MT		+	
77	w	25	II A	MT	+		
78	w	41	II A	MT		+	
79	w	22	II A	NS	+		
80	w	33	II A	MT	+		
81	w	41	II A E	NS			+

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti normal	path.
82	m	24	II B	MT		+	
83	m	33	II B	MT	+		
84	m	18	II B	MT	+		
85	m	32	II B	LR	+		
86	m	51	II B	MT	+		
87	m	34	II B	NS		+	
88	m	20	II B	o.n.A.		+	
89	m	56	II B S	MT		+	
90	m	48	II B E	NS		+	
91	w	21	II B	NS		+	
92	w	29	II B	NS		+	
93	w	30	II B	NS		+	
94	w	22	II B	NS	+		
95	w	44	II B	MT	+		
96	w	19	II B	o.n.A.		+	
97	w	37	II B	MT		+	
98	w	26	II E	MT		+	
99	m	58	III A	NS	+		
100	m	35	III A	o.n.A.	+		
101	m	32	III A	NS		+	
102	m	39	III A	MT	+		
103	m	67	III A	MT		+	
104	m	47	III A	LR	+		
105	m	23	III A	NS		+	
106	m	15	III A(S)	MT		+	

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
107	m	39	III A S	NS	+		
108	w	62	III A	LA	+		
109	w	26	III A	MT		+	
110	w	29	III A	NS	+		
111	w	20	III A	MT	+		
112	w	21	III A E	NS	+		
113	w	48	III A S	NS	+		
114	m	46	III B	NS	+		
115	m	38	III B	MT	+		
116	m	30	III B	o.n.A.	+		
117	m	50	III B	NS		+	
118	m	70	III B	o.n.A.	+		
119	m	20	III B	NS		+	
120	m	28	III B	MT		+	
121	m	56	III B	LA	+		
122	m	43	III B S	LA			+
123	m	54	III B E	o.n.A.		+	
124	m	43	III B E	MT	+		
125	w	75	III B	MT	+		
126	w	66	III B	MT		+	
127	w	59	III B	NS	+		
128	w	32	III B	MT	+		
129	w	55	III B	NS		+	
130	w	29	III B	NS		+	
131	w	72	III B	NS		+	

Tab. 2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
132	w	23	III B	MT		+	
133	w	59	III B	LR		+	
134	w	22	III B S	MT	+		
135	w	31	III B S	NS		+	
136	m	29	IV A	MT			+
137	m	14	IV A S	MT	+		
138	w	50	IV A	MT	+		
139	w	30	IV A	NS	+		
140	m	26	IV B	MT			+
141	m	18	IV B	MT	+		
142	m	57	IV B	MT		+	
143	m	24	IV B	MT	+		
144	m	23	IV B	atyp Lg		+	
145	m	37	IV B	MT		+	
146	m	48	IV B	LA	+		
147	m	63	IV B	MT			+
148	m	46	IV B	LA		+	
149	m	26	IV B	MT		+	
150	m	62	IV B	o.n.A.		+	
151	m	66	IV B	o.n.A.	+		
152	m	26	IV B	LA		+	
153	m	43	IV B S	MT	+		
154	m	38	IV B S	LA		+	
155	w	52	IV B	MT		+	
156	w	15	IV B	MT		+	

Tab.2 : (Fortsetzung)

Nr	Geschl.	Alter	Stadium	Hist.	Ø	Szinti	
						normal	path.
157	w	27	IV B	NS		+	
158	w	39	IV B	o.n.A.	+		
159	w	35	IV B	o.n.A.	+		
160	w	60	IV B	MT	+		
161	w	46	IV B	NS		+	
162	w	59	IV B	MT	+		
163	w	58	IV B	o.n.A.	+		
164	w	59	IV B	NS		+	
165	w	26	IV B	NS		+	
166	w	64	IV B	MT	+		
167	w	41	IV B	o.n.A.		+	
168	w	31	IV B	LR	+		
169	m	58	III B od. IV B	EZ	+		
170	m	69	III B od. IV B	MT		+	
171	m	22	II B - IV B	NS	+		
172	m	33	o.n.A.	o.n.A.	+		
173	m	44	o.n.A.	o.n.A.	+		
174	w	41	o.n.A.	o.n.A.		+	
175	w	14	o.n.A.	o.n.A.	+		

Zusammenfassung von Tabelle 2:

Durchschnittsalter	:	38 Jahre	
Gesamtzahl	:	175 Patienten	
männlich	:	100	"
weiblich	:	75	"
Stadium I	:	33	"
" II	:	65	"
" III	:	37	"
" IV	:	33	"
" unbekannt	:	7	"
Allgemeinsymptomatik			
A	:	87	"
B	:	78	"
Histologie			
Lymphozytenreich	:	17	"
Nodulär sklerosierend	:	58	"
Mischtyp	:	69	"
Lymphozytenarm	:	9	"
Epitheloidzellig	:	3	"
atyp. Lymphogranulomatose	:	1	"
O.n.A.	:	18	"
Skelettszintigramm			
durchgeführt	:	95	"
nicht durchgeführt	:	80	"
normal	:	89	"
pathologisch	:	6	"

4.1 Durchgeführte Skelettszintigraphien

Von den 175 Patienten wurden 95 im Rahmen des Stagings skelettszintigraphisch untersucht. Das entspricht einem Anteil von 54,3 %.

Bei 28 der restlichen, in Tabelle 2 aufgeführten 80 Patienten ohne initiales Skelettszintigramm wurde die Skelettszintigraphie zur Verlaufskontrolle in Anspruch genommen. Dies wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

4.2 Überprüfung des Patientenguts

Um zu untersuchen, ob es sich bei der Patientengruppe mit Skelettszintigraphie um selektioniertes Patientengut handelt, wurden biologische Daten, Histologie, Stadium und Allgemeinsymptomatik mit den Daten der Patienten ohne Skelettszintigramm vergleichend dargestellt.

4.2.1 Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Patienten zwischen 14 und 76 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 38,3 Jahre.

Abb. 2 zeigt die Altersverteilung der Patienten mit und ohne Szintigramm.

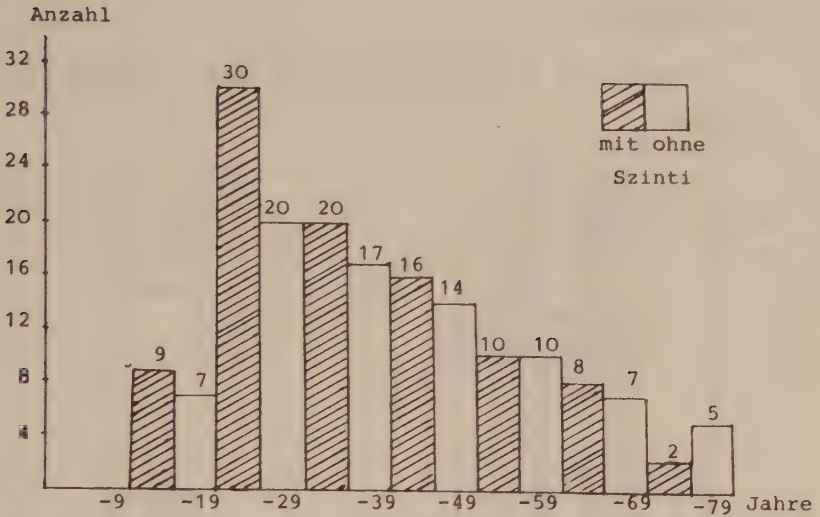


Abb. 2

4.2.2 Geschlechtsverteilung:

In Tab. 3 wird die Häufigkeit der angefertigten Szintigramme zum Geschlecht in Beziehung gesetzt.

Das Patientengut besteht zu 57,1 % aus Männern und zu 42,9 % aus Frauen. Bei 56 % der Männer und 52 % der Frauen wurden Skelettszintigramme angefertigt.

Tab. 3:

Pat.	ohne Szinti	mit Szinti	Summe
männlich	44 (55 %)	56 (58,9 %)	100
weiblich	36 (45 %)	39 (41,1 %)	75
Summe	80 (100 %)	95 (100 %)	175

4.2.3 Histologie:

In Bezug auf die Histologie ergab sich folgendes Bild:

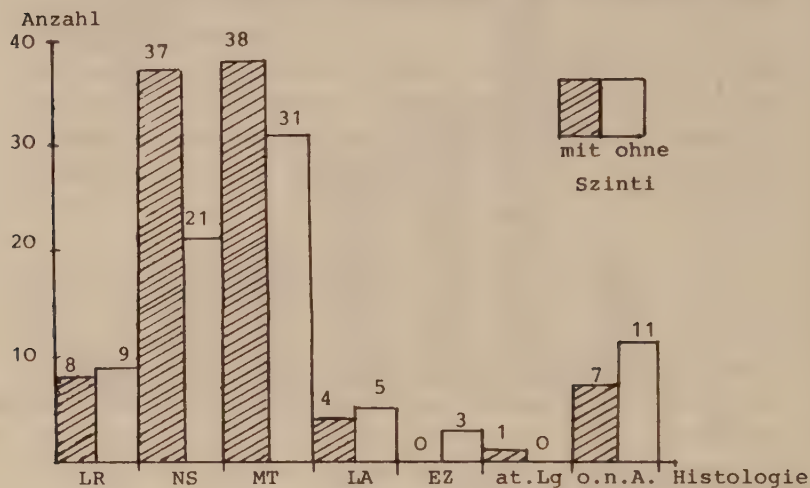


Abb. 3 / Abkürzungen s. S. 11

4.2.4 Stadium und Allgemeinsymptomatik:

In Abb. 4 werden Stadium und Allgemeinsymptomatik gemeinsam, in Tab. 4 und Tab. 5 getrennt dargestellt.

Tab. 4 :

Allgemein- symptomatik	ohne Szinti	mit Szinti	Summe
A	40 (50 %)	47 (49,5 %)	87
B	34 (42,5 %)	44 (46,3 %)	78
o.n.A.	6 (7,5 %)	4 (4,2 %)	10
Summe	80 (100 %)	95 (100 %)	175

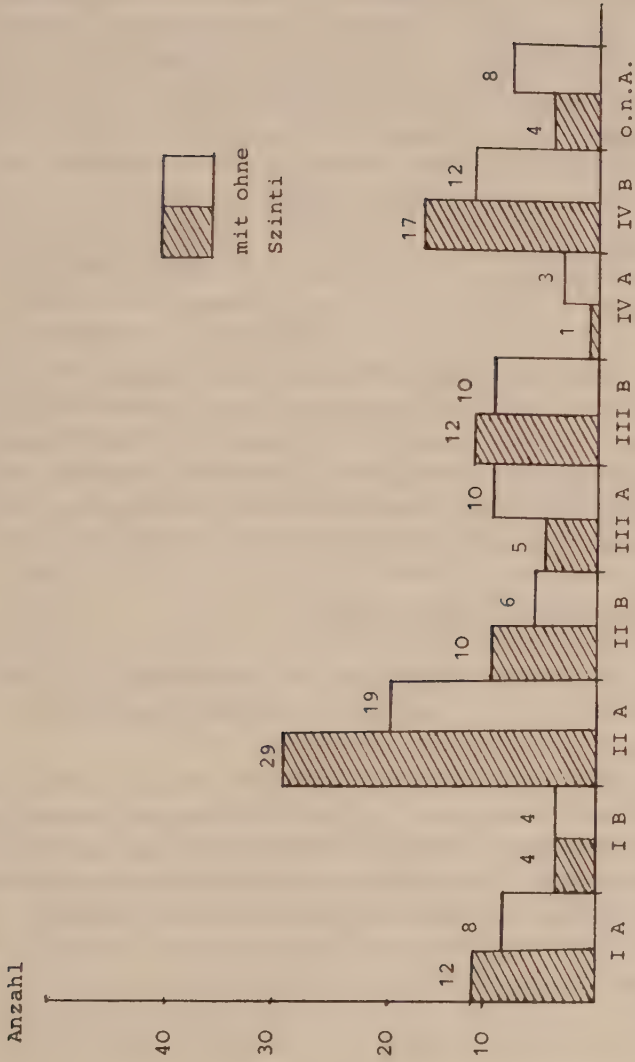


Abb. 4: Stadium mit Allgemeinsymptomatik

Tab.5

Stadium	ohne Szinti	mit Szinti	Summe
I	15 (18,75 %)	18 (18,95 %)	33
II	25 (31,25 %)	40 (42,1 %)	65
III	20 (25 %)	17 (17,9 %)	37
IV	15 (18,75 %)	18 (18,95 %)	33
fraglich	5 (6,25 %)	2 (2,1 %)	7
Summe	80 (100 %)	95 (100 %)	175

Die Patientengruppe mit Skelettszintigramm unterscheidet sich somit von der ohne Skelettszintigramm kaum in Altersverteilung, Stadium und Histologie. Unter Berücksichtigung dieser drei Parameter dürfte die Entscheidung, ob bei der Erstuntersuchung ein Skelettszintigramm veranlaßt wurde, zufällig getroffen worden sein.

4.3 Ergebnis Skelettszintigramm:

Von den angefertigten Skelettszintigrammen waren 6 pathologisch mit Verdacht auf Hodgkin-Infiltrate. Tab. 2 (Pat. 26;91;122;136;140;147).

In nachfolgender kurzer Kasuistik dieser 6 Patienten soll der Schwerpunkt auf die Frage gelegt werden, ob das Skelett tatsächlich befallen war, und welche therapeutischen Konsequenzen sich aus dem Skelettbefall bzw. pathologischen Szintigraphiebefund ergaben.

4.4 Kasuistik:

4.4.1 (147) Br. H., m., 63 J.:

Im Oktober '79 Diagnose: Morbus Hodgkin vom Mischtyp, Stadium IV B. Befallen waren die cervikalen, die abdominalen Lymphknoten und der Schädelbasis-Sellabereich. Zusätzlich bestand der dringende Verdacht auf Leberbefall. Die Raumforderung im Schädelbasis-Sellabereich mit den ausgeprägten Destruktionen (Osteolysen) im Dorsum sellae wurden nachgewiesen durch:

- Computertomogramm
- Sellatomogramm
- Skelettszintigramm
- Schädelübersichtsaufnahme

Ein Befall des knöchernen Schädels durch Morbus Hodgkin ist somit g e s i c h e r t .

An Symptomen waren im April '79 neurologische Ausfallserscheinungen (Diplopie, Abduzensparese) aufgetreten, mit o. g. Untersuchungen wurde die Raumforderung schon vor der Diagnose Morbus Hodgkin festgestellt.

Therapie: zytostatisch. Die Therapie wurde durch den Szintigraphiebefund nicht beeinflusst, da der Befall an der Schädelbasis bereits röntgenologisch nachgewiesen wurde, und nach Diagnosestellung wegen des Stadiums IV B sowie so zytostatisch behandelt wurde.

4.4.2 (26) Sch. J., w., 22 J.:

Oktober '80: Diagnose Morbus Hodgkin, histologisch nodulär sklerosierend; Stadium I B E.

Es lag ein Mediastinaltumor links mit Infiltration in den oberen Lungenlappen und die vordere Brustwand vor. Die mediastinalen Lymphknoten am linken Hilus und Aortenbogen waren betroffen.

Der Befall der Brustwand (4. Rippe Links) wurde g e s i c h e r t durch:

- Skelettszintigramm
- Computertomogramm

Vor Diagnosestellung hatte die Patientin 1 1/2 Jahre lang einen Alkoholschmerz in der linken Thoraxhälfte und Schmerzen beim tiefen Ein- und Ausatmen.

Therapie: Radiatio. Da die Osteolyse im Feld der Mantelfeldbestrahlung lag, ergaben sich aus dem Szintigraphiebefund keine therapeutischen Konsequenzen.

4.4.3 (122) S. W., m., 43 J.:

November '79: Diagnose Morbus Hodgkin aus vergrößertem Leistenlymphknoten; Histologie: Lymphozytenarm; Stadium III B.

Die szintigraphischen Anreicherungen am linken Beckenkamm und linken Femur konnten mit Röntgenaufnahmen der betreffenden Region nicht als Skelettbefall bestätigt werden. 6 Monate später wurde ein Befall der 9. Rippe röntgenologisch nachgewiesen. Zwischenzeitlich war zytostatisch behandelt worden. Ein initialer Befall von Becken und Femur ist *f r a g l i c h*.

Therapie: zytostatische Kombinationstherapie nach dem modifizierten De-Vita-Schema; der Szintigraphiebefund hatte also keine Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen.

4.4.4 (81) W. H., w., 41 J.:

Mai '77: Tumor am Sternum. Vergrößerte Lymphknoten fanden sich rechts cervical und links supraclavikulär, eine Biopsie führte zur Diagnose Morbus Hodgkin vom nodulär sklerosierenden Typ. Stadium II A E.

Ein Befall des Sternums wurde *g e s i c h e r t* durch:

- Skelettszintigraphie
- Röntgen: Osteodestruktionen im Manubrium sterni
- Biopsie: Trotz Abwesenheit von Sternberg-Riesenzellen wurde der Befund als Hodgkin - Infiltrat gewertet.

Die Patientin führte die schmerzhaftige Schwellung am Sternum in ärztliche Behandlung.

Therapie: Radiatio. Die Therapie blieb vom Szintigraphiebefund unbeeinflusst, da die Osteodestruktion im üblichen Feld der Mantelfeldbestrahlung lag.

Bei allen 4 Patienten war das Knochenmark zum Zeitpunkt der Diagnosestellung frei von Hodgkin - Infiltraten.

Die alkalische Serumphosphatase war bei 3 Patienten zwischen 215 U/l und 332 U/l erhöht. Nur bei der Patientin Sch. J. lag sie im Normbereich.

4.4.5 (136) Sch. K., m., 29 J.:

Januar '80: Diagnose Morbus Hodgkin vom Mischtyp, Stadium IV A. Neben einem Mediastinaltumor lag ein Befall der cervicalen Lymphknoten links, der beidseitigen Lymphknoten axillär und inguinal, der Milz und des Knochenmarks vor. Es bestand der Verdacht auf Leberbeteiligung; die alkalische Serumphosphatase war im Normbereich.

Im Skelettszintigramm zeigte sich eine Anreicherung der 5. Rippe rechts. Diese wurde als Hodgkin-Befall gewertet, war aber röntgenologisch unauffällig. Nach zytostatischer Behandlung war die Stelle immer noch pathologisch und wurde daraufhin bestrahlt. Es handelt sich hier um einen f r a g l i c h e n Skelettbefall.

Aufgrund der Szintigraphiebefunde, d. h. des persistierenden Herdes in der Rippe, wurde die zytostatische Therapie im Sinne einer zusätzlichen Radiatio der verdächtigen Region modifiziert.

4.4.6 (140) W. W., m., 26 J.:

Januar '79: Diagnose Morbus Hodgkin vom Mischtyp, Stadium IV B.

Befallen waren die cervikalen, axillären, mediastinalen, inguinalen Lymphknoten, Lunge, Milz und Knochenmark. Das Leberszintigramm und die Leberwerte erweckten den dringenden Verdacht auf Leberbefall. Die alkalische Serumphosphatase wurde bei Erstdiagnostik mit 616 U/l bestimmt und stieg in der Folgezeit noch weiter an.

Os parietale und obere Halswirbelsäule waren skelettszintigraphisch auffällig, aber nicht eindeutig pathologisch im Sinne der Grunderkrankung. Die Schädelübersichtsaufnahme konnte den Verdacht auf Befall nicht bestätigen. Das Folgeszintigramm nach 3 Monaten wurde als normal befundet, obwohl die Erkrankung im übrigen progredient war und 4 Monate nach Diagnosestellung zum Tod führte. Die Autopsie ergab keinen Befall des Skeletts. Klinischer Verlauf und Autopsie sprechen g e g e n einen Skelettbefall.

Die Therapie war zytostatisch und wurde durch den Skelettszintigraphiebefund nicht beeinflusst.

4.5 Zusammenfassung der Befunde aus 4.4.1 bis 4.4.5

4.5.1 Diagnostik des Skelettbefalls:

Tab. 6 :

Patient	Szinti	Röntgen	CT	Folgeszinti dieser Stelle	Biopsie
(147) Br. H. gesicherter B.	+	+	+	∅	∅
(26) Sch. J. gesicherter B.	+	∅	+	∅	∅
(122) S. W. fraglicher B.	+	-	∅	-	∅
(81) W. H. gesicherter B.	+	+	∅	∅	+
(136) Sch. K. fraglicher B.	+	-	∅	+	∅

+ = Positiv

- = Negativ

∅ = Nicht durchgeführt

B. = Befall

Die Skelettszintigraphie wies bei allen Patienten auf einen Skelettbefall hin, der aufgrund weiterer Untersuchungen und des klinischen Verlaufs als gesichert oder fraglich gewertet wurde.

Rechnet man den fraglichen Befall dazu, wurde in 2,9 % der 175 Patienten eine Skelettbeteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik festgestellt.

Die Röntgendiagnostik zeigte in 2 von 4 Fällen einen Skelettbefall an.

4.5.2 Alter:

Das Alter der 5 Patienten mit Skelettbefall liegt zwischen 22 und 63 Jahren, das Durchschnittsalter beträgt 39,6 Jahre.

4.5.3 Geschlecht:

Die 5 Patienten setzen sich aus 2 Frauen und 3 Männern zusammen.

4.5.4 Histologie:

Tab. 7:

Histologie	Befall gesichert	Befall fraglich	Summe
Lymphozytenreich	0	0	0
Nod. Skleros.	2	0	2
Mischtyp	1	1	2
Lymphozytenarm	0	1	1

4.5.5 Stadium:

Die 5 Patienten verteilten sich auf alle Stadien, keines wurde eindeutig bevorzugt. Lediglich Stadium IV war zweimal vertreten, einmal bei gesichertem und einmal bei fraglichem Befall.

4.5.6 Allgemeinsymptomatik:

Tab. 8:

Allgemein- symptomatik	Befall gesichert	Befall fraglich	Summe
A	1	1	2
B	2	1	3

4.5.7 Lokalisation der Knochenmanifestationen:

Tab. 9:

Lokalisation	Anzahl
Rippen (26;136)	2
Sternum (81)	1
Schädel (147)	1
Femur (122)	1
Beckenkamm (122)	1

5. DISKUSSION:

5.1 Patientengut:

Unsere 175 Patienten weisen mit 38,3 Jahren in etwa das gleiche Durchschnittsalter wie die 71 Patienten der Studie von Beachley et al. (4) auf, das mit annähernd 40 Jahren angegeben wird. Die Altersverteilung auf S. 21 ähnelt der von Novak/Probst (28), ebenso die Geschlechtsverteilung, die bei Novak/Probst zu 59 % aus männlichen und zu 41 % aus weiblichen Patienten besteht.

Histologisch fand Colby (8) bei seinen Patienten zu 60 % den nodulär sklerosierenden Typ. Der größte Teil unserer Patienten ist dem Mischtyp zuzurechnen.

5.2 Skelettszintigraphie:

Da die Skelettszintigraphie bei uns als Suchmethode diente, die dann z. B. röntgenologisch überprüft wurde, kann ein initialer Skelettbefall bei negativem Skelettszintigramm nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Studie wurde die Sensitivität der Skelettszintigraphie nicht geprüft, in anderen Studien (12,32) wird sie als sehr hoch angegeben.

Die Anwendung der Skelettszintigraphie bei der Suche nach Skelettbeteiligung ist nicht unproblematisch. Neben Frakturen, degenerativen Veränderungen und anderen unter 1.3 erwähnten Ursachen kann auch eine Knochenmarksbiopsie einen Normalbefund im Sinne der Fragestellung verfälschen. Deshalb wird allgemein eine röntgenologische oder bioptische Abklärung angeraten (20,31,32).

Die Strahlenbelastung, die von Nierenfunktion und Blasenentleerung abhängig ist, sollte nicht unbeachtet bleiben. Bei ungenügender Blasenentleerung sind die Ovarien einer

nicht kalkulierbar höheren Strahlenbelastung ausgesetzt. Somit könnte die Bildung von sekundären Malignomen mit steigender Lebenserwartung begünstigt werden.

5.3 Patienten mit initialem Skelettbefall:

In der Literatur wird ein zu Lebzeiten nachgewiesener Skelettbefall bei Morbus Hodgkin mit 10 - 20 % angegeben (15,24,29). Bei obduzierten Fällen soll er bei 60 - 100 % liegen (14,17,36).

Diese Zahlen können aber nicht für den Knochenbefall bei Diagnosestellung gültig sein. In Stanford (14) lag die initiale Skelettbeteiligung unbehandelter Patienten bei 1,2 %, in dieser Arbeit liegt sie - die fraglichen Befälle eingerechnet - bei 2,9 %.

In Anbetracht der geringen Anzahl von Patienten mit initialer Skelettbeteiligung werden die Ergebnisse mit Zurückhaltung diskutiert. Ferner muß berücksichtigt werden, daß der Skelettbefall der Patienten in der zitierten Literatur nicht nur in den Zeitraum der Staging-Untersuchungen fiel.

Das durchschnittliche Alter unserer Patienten mit Skelettbeteiligung unterscheidet sich nicht wesentlich von dem aller Patienten. Dies entspricht auch dem Ergebnis der Studie von Beachley (4), der keinen Unterschied im Durchschnittsalter von Patienten mit und ohne Skelettbeteiligung feststellen konnte.

Die Frage, bei welchem histologischen Subtyp das Skelett bevorzugt befallen wird, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Die Histologie von zwei unserer drei Patienten mit gesichertem Befall lautet nodulär sklerosierend, die des dritten Mischtyp.

Bei beiden Patienten mit nodulär sklerosierender Histologie liegt ein Sternum- bzw. Rippenbefall vor. Auch Colby (8) fand beim nodulär sklerosierenden Typ eine Prädisposition für den Mediastinal- und Lungenbefall. Bei dem einen Patienten mit fraglichem Befall handelt es sich um den Mischtyp, beim anderen um einen Morbus Hodgkin vom lymphozytenarmen Typ.

Abgesehen von dem einen fraglichen Befall ist dieses Ergebnis durchaus mit der Literatur vereinbar. Dorfman (10) fand bei den Patienten mit Skelettbefall ausschließlich den nodulär sklerosierenden Typ, bei den Patienten von Newcomer (27) dominierte der Mischtyp.

Ein Skelettbefall kann in jedem Ausbreitungsstadium vorhanden sein. Dies läßt sich anhand unserer Patienten belegen, ist aber auch in der Literatur unbestritten (27, 28, 32). Kaplan (21) vertritt die Ansicht, daß Knochenläsionen selten im frühen Stadium auftreten, was durch die Arbeit in Stanford (14) und die Studie von Schmitt et al. (32) bestätigt wird.

Nach Musshoff (25) entsteht der Knochenbefall am häufigsten per continuitatem. Die gesicherten Befälle dieser Studie sind ebenfalls auf diese Weise entstanden. Somit ist eine Knochenmanifestation nicht unbedingt Zeichen der Generalisation der Erkrankung.

Der Allgemeinsymptomatik kommt in dieser Studie und auch bei Fucilla et al. (14) keine besondere Bedeutung zu, während Newcomer (27) bei 61 % der Patienten mit Skelettbeteiligung eine "B"-Symptomatik fand.

Folgende Symptome spielen dagegen eine wichtige Rolle: Lokalisierter Schmerz (9, 14, 27, 35), Druckschmerz, Schwellung des Knochens oder tastbarer Tumor (9, 14, 27, 35).

Bei intrazerebraler Beteiligung, wie bei dem Patienten Br. H. (147) stehen Wesensveränderungen, flüchtige und bleibende Hemiparesen, Kopfschmerzen, epileptiforme Krämpfe und Hirnnervenausfälle im Vordergrund (33). Hier scheinen männliche Patienten mit Lymphogranulomatose vom Mischtyp besonders häufig betroffen zu sein.

Als Laborparameter kann die alkalische Serumphosphatase herangezogen werden, die für eine Skelettbeteiligung aber nicht beweisend ist (20). Sie kann bei Befall auch im Normbereich liegen (27), und bei Befall der Leber (20) und des Knochenmarks (3,30,31) ebenfalls erhöht sein. Die Werte der alkalischen Serumphosphatase unserer Patienten mit Skelettbeteiligung lagen bei zwei Patienten im Normbereich. Bei zwei Patienten mit erhöhten Werten bestand der Verdacht auf Leberbeteiligung, bei einem davon war zusätzlich das Knochenmark befallen.

An Lokalisationen der Knochenmanifestationen waren unter 4.5.7 zweimal die Rippen und jeweils einmal Schädel, Sternum, Femur und Beckenkamm zu nennen. In der Literatur wird in abnehmender Reihenfolge Wirbelsäule, Becken, Rippen, Femur, Sternum (4,14,25,27,35) und Schädel (27) angegeben.

Noch einmal muß betont werden, daß sich die für unser Patientengut angegebene Häufigkeit von 2,9 % mit Knochenbefall nur auf die Erstdiagnostik bezieht.

Der hohe Prozentsatz von in Obduktionen festgestellten Knochenmanifestationen weist darauf hin, daß das Skelett im Krankheitsverlauf relativ häufig befallen wird.

Farber (11) stellte fest, daß die Patienten mit Skelettbefall unter Chemotherapie eine vergleichsweise höhere Überlebensrate aufweisen.

Für die deutliche Abgrenzung des Knochenmarks- vom Skelettbefall spricht auch die Histologie. Knochenmarksbefall ist beim lymphozytenarmen Typ besonders häufig (2, 26,30). Bartl et al. (3) geben ihn mit 22 % an, wogegen er in derselben Studie beim nodulär sklerosierenden Typ 4 % und beim Mischtyp 9 % beträgt.

Skelettbefall findet sich hingegen nach Dorfman (10) beim nodulär sklerosierenden, nach Newcomer (27) vorwiegend beim Mischtyp. Beim Knochenmarksbefall waren größtenteils Allgemeinsymptome vorhanden (2,3,30).

Bis auf einen Patienten (Sch. K.), dessen Therapie modifiziert wurde (zusätzliche Bestrahlung der Rippe), hatte die Knochenbeteiligung bei den übrigen Patienten keinen Einfluß auf die Therapie. Die Läsion lag bei einem Befall per continuitatem im Bestrahlungsfeld und bei Stadium III B oder IV wurde zytostatisch behandelt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der routinemäßige Einsatz der Skelettszintigraphie als Bestandteil der Untersuchungen zur Bestimmung des Ausbreitungsstadiums kann aus folgenden Gründen nicht empfohlen werden:

1. Der Anteil von Patienten mit initialem Skelettbefall ist mit 2,9 % sehr gering.
2. Der Befall hatte mit einer Ausnahme keine therapeutischen Konsequenzen, da die Manifestation entweder im Strahlenfeld lag, oder die Erkrankung aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums zytostatisch behandelt wurde.
3. Für den Patienten ist das Skelettszintigramm in Anbetracht der vielen unumgänglichen radiologischen Untersuchungen und der meist anschließenden Radiotherapie eine zusätzliche Strahlenbelastung.
4. Das Skelettszintigramm ist unspezifisch und macht weitere Untersuchungen erforderlich, die einen Befall meist nicht bestätigen können.

Die Skelettszintigraphie hat jedoch als Suchmethode durchaus ihre Berechtigung, wenn initial oder im weiteren Krankheitsverlauf unklare Beschwerden wie Schmerzen, Schwellung etc. bestehen, oder die alkalische Serumphosphatase erhöht ist.

Zwar besteht offensichtlich eine Korrelation zwischen Skelettbefall und Lymphogranulomatose vom nodulär sklerosierenden und Mischtyp, eine prognostische Aussage zur Wahrscheinlichkeit einer Knochenbeteiligung bei einer bestimmten Histologie kann aber momentan nicht gemacht werden.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Appell, R.G., H.C. Oppermann, W.E. Brandeis:
Skeletal Lesions in Hodgkin's Disease.
Pediatr. Radiol. 11 (1981) 61-65
2. Auclerc, G., M. F. Auclerc, M. Weil, J.M. Andrieu,
C. Jacquillat, J. Bernard: Features and
Prognosis of Chemotherapy-Treated
Hodgkin's Disease with Initial Bone
Marrow Involvement. Cancer Chemother.
Pharmacol. 2 (1979) 189-196
3. Bartl, R., B. Frisch, R. Burkhardt, D. Huhn, R.
Pappenberger: Assessment of bone marrow
histology in Hodgkin's disease: correla-
tion with clinical factors. Brit. J. of
Haematology 51 (1982) 345-360
4. Beachley, M.C., B.P. Lau, E.R. King: Bone Involvement in Hodgkin's Disease. AJR 114 (1972):
559-563
5. Braunstein, E.M.: Hodgkin Disease of Bone:
Radiographic Correlation with the Histological Classification. Radiology 137 (1980)
643-646
6. Büll, U., U. Scherer, Ch. Becker-Gaab, J. Lissner:
Vergleich von konventionellen Röntgenverfahren, Computertomographie und Szintigraphie in der Diagnostik von Erkrankungen des Skelettsystems. Der Nuklearmediziner 1
(1978) 70-75
7. Carbone, P.P., H.S. Kaplan, K. Musshoff, D.W.
Smithers, M. Tubiana: Report of the
Committee on Hodgkin's Disease Staging
Classification. Cancer Research 31 (1971)
1860-1861
8. Colby, T.V., R.T. Hoppe, R.A. Warnke: Hodgkin's
Disease: A Clinicopathologic Study of 659
Cases. Cancer 49 (1981) 1848

9. Cuttner, J., R. Meyer, Y.P. Huang: Intracerebral Involvement in Hodgkin's Disease. *Cancer* 43 (1979) 1497-1506
10. Dorfman, R.F.: Relationship of histology to site in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31 (1971) 1786-1793
11. Farber, L.R., L.R. Prosnitz, E.C. Cadman, et al.: Curative potential of combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 46 (1980) 1509-1517
12. Ferrant, A., J. Rodhain, J.L. Michaux, L. Piret, B. Maldague, G. Sokal: Detection of skeletal involvement in Hodgkin's disease: A comparison of radiography, bone scanning and bone marrow biopsy in 38 Patients. *Cancer* 35 (1975) 1346-1353
13. Fischer, A.M., B. Kendall, B.D. Van Leuven: Hodgkin's disease: a radiological survey. *Clin. Radiol.* 13 (1962) 115
14. Fucilla, I.S., A. Hamman: Hodgkin's disease in Bone. *Radiology* 77 (1961) 53-60
15. Granger, W., R. Whitaker: Hodgkin's disease in bone, with special reference to periosteal reaction. *Br. J. Radiology* 40 (1967) 939-948
16. Gross R., P. Schölmerich: *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Schattauer Verlag, Stuttgart (1977) 5. Auflage 155
17. Han, T., L. Stutzman, A.L. Roque: Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic diseases. *JAMA* 217 (1971) 1239-1241
18. Huhn, D.: Diagnostik und Therapie des Morbus Hodgkin. *Dtsch. Medizin. Wochenschrift* 42 (1982) 1597-1602

19. Huhn, D., Chr. Steidle: Zusammenfassender Bericht: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Morbus Hodgkin. Blut, Band 27 (1973) 105-130
20. Huhn, D., W. Wilmanns: M. Hodgkin. Ergebnisse der Diagnostik und Therapie. Klin. Wochenschrift 57 (1979) 331-381
21. Kaplan, H.S.: Hodgkin's Disease. 2nd ed Cambridge: Harvard University Press (1980) 121
22. Kaul, A., H.D. Roedler: Strahlenexposition von Patienten bei der diagnostischen Anwendung offener radioaktiver Stoffe. Strahlenschutzkurs für Ärzte, Verlag H. Hoffmann, Berlin 1977
23. Lissner, J., O. Hug: Radiologie I. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1980, 2. Auflage 269-272
24. Musshoff, K.: Prognostic and Therapeutic Implications of Staging in Extranodal Hodgkin's Disease. Cancer Research 31 (1971) 1814-1827
25. Musshoff, K., M. Busch, H. Kaminski: Lymphogranulomatose mit Knochenbefall - Symptomatologie mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes, Therapie und Prognose. RÖFO 101 (1964) 117
26. Neiman, R.S., P.J. Rosen, R.J. Lukes: Lymphocyte-Depletion Hodgkin's Disease. New England Journal of Medicine 288 (1973) 752
27. Newcomer, L.N., M.B. Silverstein, E.C. Cadman, L.R. Farber, J.R. Bertino, L.R. Prosnitz: Bone Involvement in Hodgkin's Disease. Cancer 49 (1982) 338-342
28. Novak, D., P. Probst: Morbus Hodgkin: Häufigkeit und Lokalisation der Lungen-, Knochen- und Magen-Darm-Manifestationen. Strahlentherapie 146 4 (1973) 403-413

29. Perttala, X., I. Kijanen: Roentgenologic bone lesions in lymphogranulomatosis maligna: analysis of 453 cases. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* 54 (1965) 414-424
30. Rosenberg, S.A.: Hodgkin's Disease of the Bone Marrow. *Cancer Research* 31 (1971) 1733-1736
31. Rosenberg, S.A., M. Boiron, V.T. DeVita, Jr., R.E. Johnson, B.J. Lee, J.E. Ultmann, M. Viamonte, Jr.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Research* 31 (1971) 1862-1863
32. Schmitt, G., J. Norpoth, D. Arndt: Die Bedeutung der Skelettszintigraphie für die Stadieneinteilung und Verlaufsbeobachtung der Lymphogranulomatose; eine retrospektive Analyse von 184 Patienten. *Tumor-Diagnostik & Therapie* 3, (1982) 116-119
33. Schumacher, C., E. Hiller, U. Scherer, W. Wilmanns: Intrakranieller Befall bei Lymphogranulomatose. *Onkologie* 5 (1982) 242-248
34. Shackman, R., C.V. Harrison: Occult bone metastases. *Br. J. Surg.* 35 (1948) 385-389
35. Vieta, J.O., H.L. Friedell, L.F. Craver: A Survey of Hodgkin's Disease and Lymphosarcoma in Bone. *Radiology* 31 (1942) 1-14
36. Weber, W.G., G.L. De Nardo, J.J. Bergin: Scintiscanning in malignant lymphomatous involvement of bone. *Archs. Intern. Med.* 121 (1968) 433-437

Herrn Prof. Dr. W. Wilmanns, Direktor der III. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Huhn für die Überlassung des Themas, für die oftmalige Beratung und Hilfestellung bei der Durchführung der Studie, sowie für Durchsicht und Besprechung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Büll danke ich vielfach für die zur Verfügung gestellten skelettszintigraphischen Befunde.

Die Einbeziehung der Patienten aus dem Klinikum rechts der Isar war nur durch das Entgegenkommen und die Beratung von Herrn Priv. Doz. Dr. Emmerich und die Überlassung der skelettszintigraphischen Befunde durch Herrn Prof. Dr. Langhammer möglich. Hierfür möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bedanken.

Weiterhin gebührt mein besonderer Dank Frau Flechsig im Klinikum Großhadern, die bei der Beschaffung von Unterlagen jederzeit gerne behilflich war.

Lebenslauf

Am 9. Mai 1960 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Josef Lenz und seiner Ehefrau Anni, geb. Dietl, in München geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich im September 1970 in das Städt. Thomas-Mann-Gymnasium in München ein und legte dort im Juni 1979 das Abitur ab.

Seit dem Wintersemester 1979/80 studiere ich Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Im August 1981 unterzog ich mich der Ärztlichen Vorprüfung. Den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung bestand ich im August 1982. Mein Studium werde ich voraussichtlich 1985 beenden.

